

Artikel Ulas Balik

Potensi Bakteri Asam Laktat yang diisolasi dari Dadih untuk Menurunkan Resiko Penyakit Kanker

Usman Pato

Pusat Penelitian Bioteknologi, Universitas Riau, Pekanbaru 28293

Diterima 02-01-2003

Disetujui 15-02-2003

ABSTRACT

Cancer is one of the leading cause of death of population worldwide especially in the developed countries. There are a lot of factors such as sexual behavior, infection, medical drugs, food additive, tobacco, radiation, UV and diet that can cause the incidence of cancer. Among these factors, diet has a close association with the incidence of cancer; it accounted for about one third of the whole causes. This statement is supported by many studies reported on the isolation and identification of mutagenic and carcinogenic compounds viz. heterocyclic amines from various kind of diets especially from cooked foods. Meanwhile some compounds in foods such as camelia, strawberries, shiitake mushroom, green and red tea, maple leave, Kemang leave, vitamin C, α -tocopherol, BHA, BHT and Maillard reaction products have antimutagenicity toward various mutagens/carcinogens. During the last 20 years many findings have been published on the antimutagenic activity of fermented milk products such as dadih. Antimutagenicity of the dadih is mostly attributed to the lactic acid bacteria present in this products. Mechanism for antimutagenic effect is by direct binding of mutagen or carcinogen to the peptidoglycan in the cell walls of lactic acid bacteria.

Keywords: antimutagenicity, cancer, dadih, lactic acid bacteria

Seiring dengan peningkatan kesadaran manusia akan pentingnya hidup sehat maka terjadi pula peningkatan penelitian dan pemasaran produk-produk makanan yang berpotensi untuk menjaga kesehatan tubuh. Produk makanan yang berkhasiat terapeutik lebih dikenal dengan istilah makanan fungsional. Salah satu makanan fungsional adalah makanan yang mengandung probiotik yaitu mikroba hidup yang bila dikonsumsi akan menimbulkan efek terapeutik pada tubuh dengan cara memperbaiki keseimbangan mikroflora dalam saluran pencernaan (Fueller 1989). Makanan fungsional yang lain adalah makanan yang mengandung "prebiotik" yaitu komponen pangan (*food ingredients*) yang tidak dapat dihidrolisis oleh enzim-enzim pencernaan dalam saluran pencernaan manusia namun komponen ini dapat menguntungkan tubuh dengan cara menstimulasi pertumbuhan atau aktivitas sejumlah bakteri misalnya BAL, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Bacteroides* dan *Eubacterium* di dalam usus besar yang pada akhirnya dapat meningkatkan kesehatan tubuh (Gibson & Roberfroid 1995). Beberapa contoh makanan fungsional yang mengandung probiotik dan telah dikomersialkan tercantum pada Tabel 1.

Di Indonesia dikenal beberapa makanan tra-

disional, salah satu yang berpotensi sebagai makanan fungsional untuk mencegah kanker adalah "dadih". Dadih adalah makanan tradisional Minangkabau dan daerah sekitarnya di Sumatera Barat dan juga di Kampar, Propinsi Riau. Produk makanan ini diproduksi dengan cara memasukkan susu kerbau segar yang telah disaring ke dalam bambu (khususnya bambu buluh), ditutup dengan daun pisang lalu dibiarkan pada suhu kamar selama kurang lebih 1 sampai 2 hari sampai terbentuk gumpalan menyerupai pasta dan biasanya langsung dipasarkan dalam bambu (Surono & Hosono 1995). Terbentuknya gumpalan atau pasta

Tabel 1. Produk makanan komersial yang mengandung probiotik (Young 1998).

Nama produk	Kandungan probiotik
Actimel Orange milk drink	<i>Lactobacillus casei</i>
ProCult 3 milk drink	<i>Bifidobacterium longum</i> BB536
Acidophilus Tykmaelk fermented milk	<i>L. acidophilus</i>
Yakult	<i>L. casei</i> Shirota
Gefilus whey drink	<i>Lactobacillus</i> GG
Yosa oat-based dessert	<i>L. acidophilus</i> dan <i>B. bifidum</i>
Bifilus fermented milk	<i>B. longum</i> , <i>L. bulgaricus</i> dan <i>S. thermophilus</i>
ProViva rosehip drink	<i>L. plantarum</i> 299

ini sebagai akibat penurunan pH oleh aktivitas proses fermentasi. Penurunan pH juga yang menyebabkan rasanya agak asam karena terbentuknya asam laktat sebagai produk utama hasil metabolisme bakteri asam laktat. Makanan ini biasanya dikonsumsi mentah (tanpa dimasak atau dipanaskan sehingga sel tetap hidup) dengan mencampurkan dadih dan ketan, parutan kelapa ditambah gula kelapa atau bisa juga dimakan dengan sambal lado dan di warung disajikan sebagai minuman penyegar dengan menambahkan es dan gula (Hosono *et al*, 1985; Nakazawa & Hosono 1992).

Dilihat dari komposisi kimia dan nilai gizi, dadih merupakan sumber protein yang tinggi yaitu sekitar 39,8% dimana proteinnya tergolong protein lengkap yang mengandung hampir semua jenis asam amino esensial guna keperluan pertumbuhan. Selain itu dadih mengandung kalsium dalam jumlah yang relatif tinggi dimana mineral ini sangat berperan dalam pertumbuhan dan pembentukan tulang dan gigi dan mencegah terjadinya pengeroposan tulang (osteoporosis) pada orang dewasa/usia lanjut. Juga beberapa jenis vitamin terutama vitamin B kompleks yang merupakan komponen susu sendiri dan vitamin B dan K yang terbentuk selama proses fermentasi (Suroño & Hosono 1995). Dalam ulasan/review ini penulis hanya membatasi pada potensi bakteri asam laktat (BAL) dadih dalam mencegah penyakit kanker dan mengulas mekanisme pencegahannya berdasarkan hasil-hasil penelitian yang telah dipublikasi.

Bakteri Asam Laktat. Istilah bakteri asam laktat (BAL) mulanya ditujukan hanya untuk sekelompok bakteri yang menyebabkan keasaman pada susu (*milk-souring organisms*). Secara umum BAL didefinisikan sebagai suatu kelompok bakteri gram positif, tidak menghasilkan spora, berbentuk bulat atau batang yang memproduksi asam laktat sebagai produk akhir metabolik utama selama fermentasi karbohidrat. BAL dikelompokkan ke dalam beberapa genus antara lain *Streptococcus* (termasuk *Lactococcus*), *Leuconostoc*, *Pediococcus* *Lactobacillus*. Diantara genus dan spesies BAL yang mempunyai potensi untuk digunakan sebagai probiotik dapat dilihat pada Tabel 2.

Sebagai makanan fermentasi tradisional, mikroba utama yang terlibat selama proses fermentasi

dadih adalah bakteri asam laktat. Hasil analisis mikrobiologis beberapa jenis BAL meliputi genus *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus* (Hosono *et al*, 1989; Suroño dan Nurani, 2001) seperti terlihat pada Tabel 3. Selain itu juga ditemukan bakteri yang tergolong non-bakteri asam laktat yaitu *Micrococcus varians*, *Bacillus cereus* dan *Staphylococcus saprophyticus* serta khamir yaitu *Endomyces lactis* (Hosono *et al*, 1989).

Tabel 2. Bakteri asam laktat yang digunakan sebagai probiotik (Goldin 1998).

Genus	Spesies
Lactobacillus	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. cellobiosus</i>
Streptococcus	<i>S. lactis</i> , <i>S. cremoris</i> , <i>S. alivarius subsp. thermophilus</i> , <i>S. intermedius</i>
Leuconostoc	-
Pediococcus	-

Tabel 3. Bakteri asam laktat yang diisolasi dari dadih (Hosono *et al*, 1989; Suroño & Nurani 2001).

Genus	Spesies
Lactobacillus	<i>Lb. Brevis</i> , <i>Lb. casei subsp. casei</i> , <i>Lb. casei subsp. rhamnosus</i>
Streptococcus	<i>S. faecalis subsp. liquefaciens</i>
Leuconostoc	<i>Leu. mesentroides</i>
Lactococcus	<i>Lc. lactis subsp. lactis</i> , <i>Lc. lactis subsp. cremoris</i> <i>Lc. casei subsp. diacetylactis</i>

Mutagen dan Kanker. Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian terbesar di dunia terutama di negara-negara maju. Faktor penyebab penyakit meliputi perilaku seksual, infeksi, obat-obatan medis, *food additive*, merokok, radiasi, sinar UV dan diet. Diantara faktor penyebab ini ternyata diet merupakan faktor penyebab utama terjadinya kanker (Doll & Peto 1981). Hal ini didukung dengan hasil temuan berbagai jenis senyawa-senyawa mutagen dan karsinogen yang diisolasi dari berbagai jenis bahan pangan terutama makanan berprotein tinggi yang diolah dengan suhu tinggi. Senyawa ini juga terbentuk dari reaksi pyrolysis asam-asam amino misalnya triptophan dan asam glutamat serta dari protein (Nagao *et al*, 1977). Senyawa-senyawa ini dikenal dengan nama *heterocyclic amines* atau HA (Tabel 4). Jumlah HA

dalam makanan yang dimasak di atas suhu 150°C diperkirakan berkisar 0,1-50 ppb (Felton *et al*, 1984). Jenis makanan yang diolah dengan suhu tinggi sangat berpengaruh terhadap tingkat pembentukan mutagen; sebagai contoh pembentukan mutagen pada ikan 1000 kali lebih banyak dibanding dengan hamburger kalau dipanaskan pada suhu yang sama. Mekanisme pembentukan senyawa-senyawa mutagen sejauh ini belum dapat dijelaskan dengan pasti. Namun dari hasil penelitian ditemukan bahwa mutagen dapat terbentuk bila campuran yang banyak terdapat dalam otot misalnya glycin, glukosa dan kreatinin dipanaskan pada suhu 128°C (Negishi *et al*, 1984). Secara alamiah mutagen tertentu bisa juga terkandung dalam bahan pangan misalnya rempah-rempah dan minuman beralkohol. Telah bahwa 85% senyawa-senyawa karsinogen bersifat mutagenik (Nakazawa & Hosono 1992).

Tabel 4. Senyawa *heterocyclic amines* yang terdapat dalam makanan yang dimasak dengan suhu tinggi (Dolara & Bianchini 1988, dalam Sreekumar & Hosono 1998).

Singkatan	Nama kimia	Ada dalam makanan
Trp-P1	3-amino-1,4-dimethyl-5-H-pyrido(4,3-b)indole	Ikan panggang, senyawa-senyawa pyrolysate dari kasein, gluten, globulin, albumin dan daging
Trp-P2	3-amino-1-methyl-5-H-pyrido(4,3-b)indole	Ikan panggang, senyawa-senyawa pyrolysate dari kasein, gluten, globulin, albumin dan daging
Glu-P1	2-amino-6-methyldipyrdo(1,2-a:3',2'-d)imidazole	Ikan panggang, senyawa pyrolysate dari kasein
Glu-P2	2-aminodipyrdo(1,2-a:3',2'-d)imidazole	Ikan panggang, senyawa pyrolysate dari kasein
A α C	2-amino 9H-pyrido(2,3-b)indole	Senyawa-senyawa pyrolysate dari triptophan, kasein, gluten, globulin, albumin, ikan dan daging
MeA α C	2-amino-3-methyl-α-carboline	Senyawa-senyawa pyrolysate dari triptophan, kasein, gluten, globulin, albumin, ikan dan daging
IQ	2-amino-3-methylimidazo (4,5-f)quinoline	Ekstrak daging sapi, daging dan ikan panggang
MeIQ	2-amino-3,4-dimethylimidazo (4,5-f)quinoline	Daging dan ikan panggang
MeIQx	2-amino-3,8-dimethylimidazo (4,5-f)quinoxaline	Daging sapi panggang

Komponen Antimutagenik dalam Makanan.

Berbagai komponen atau senyawa yang terdapat dalam makanan mempunyai efek antimutagenik terhadap mutagen. Mutagenisitas dari 1,4-dinitro-2-methyl-pyrole (DNMP) hilang dengan penambahan ekstrak berbagai jenis sayuran (Namiki *et al*, 1980). Kada *et al*, 1984; 1985 dalam Nakazawa & Hosono (1992) melaporkan bahwa ekstrak *burdock* menurunkan mutagenisitas 4-nitro-1,2-diaminobenzene (4-NO₂-1,2-DAB) dan 2-nitro-1,4-diaminobenzene (2-NO₂-1,4-DAB). Ekstrak daun pohon kemang (*Mangifera caesia* Jack ex Wall) mampu menghilangkan secara total mutagenisitas yang dihasilkan oleh merica dan cabe. Komponen antimutagenik juga ditemukan pada bunga kamelia, strawberri, jamur *shiitake*, teh hijau dan daun *maple* (Kada 1981 dalam Nakazawa & Hosono 1992). Juga produk hasil reaksi kimia antara asam-asam amino dengan gula pereduksi yang dikenal dengan nama produk reaksi Maillard (*Maillard reaction product*) dilaporkan mampu menurunkan mutagenisitas berbagai jenis mutagen (Yen *et al*, 1992; Lee *et al*, 1994; Hosono *et al*, 1997). *Butylated hydroxyanisole* (BHA) dan *butylated hydroxytoluene* (BHT) serta antioksidan alamiah α-tokoferol mempunyai efek antimutagenik terhadap *benzopyrene* (Calle & Sullivan 1982 dalam Nakazawa & Hosono 1992).

Antimutagenik oleh Bakteri Asam Laktat dari Dadih. Banyak hasil penelitian melaporkan antimutagenik produk-produk susu fermentasi. (Hosoda *et al*, 1992; Hosono *et al*, 1990a; Surono & Hosono 1995; Usman & Hosono 1998). Menurut Hosono *et al*, (1988) dan van Boekel *et al*, (1993) melaporkan bahwa antimutagenik dari susu fermentasi disebabkan oleh kandungan kasein yang terdapat dalam produk tersebut. Namun demikian persentase penghambatan mutagenisitas kalsium sangat rendah dibanding dengan sel bakteri asam laktat (Usman & Hosono 1998). BAL dalam dadih telah dilaporkan mempunyai efek antimutagenik terhadap berbagai jenis mutagen seperti *N*-nitroso-dimethylamine (NDMA), *N*-nitroso-pyrrolidine (NPIP) dan *N*-nitroso-piperidine (NPIP); senyawa mutagen ini banyak dijumpai pada bahan pangan dan minuman (Hosono *et al*, 1990a). Aktivitas antimutagenik tergantung pada jumlah sel BAL dan jenis mutagen seperti terlihat pada Tabel 5. Dadih juga

mempunyai antimutagenik terhadap mutagen yang muncul akibat pemanasan makanan pada suhu tinggi misalnya pada terasi (Surono & Hosono 1996) dan tauco (Usman & Hosono 2003) yang dipanaskan pada suhu lebih dari 100°C selama lebih dari 1 jam (Tabel 6, 7 dan 8).

Mekanisme antimutagenik dari BAL dadih dengan cara mengikat mutagen dan karsinogen di dalam saluran pencernaan terutama dalam usus halus dan kolon.

Tabel 5. Antimutagenik bakteri asam laktat yang diisolasi dari dadih terhadap berbagai jenis mutagen (Hosono *et al*, 1990a).

Perlakuan	Revertant/cawan petri		
	NDMA ¹	NPYR ²	NPIP ³
Kontrol	1029	1041	1100
<i>+ Leu. Paramesentroides</i> R-62			
3 mg	396 (61.52) ⁴	1035 (0.58)	1042 (5.27)
5 mg	263 (74.44)	10.24 (1.63)	1000 (9.09)
7 mg	215 (79.1)	1025 (1.54)	1000 (9.09)
<i>+ Leu. Paramesentroides</i> R-62			
3 mg	375 (63.56)	1015 (2.50)	1046 (4.91)
5 mg	298 (71.04)	962 (7.59)	1020 (7.27)
7 mg	279 (72.89)	940 (9.70)	1023 (7.00)
<i>+ Lc. lactis</i> subsp. <i>diacetylactis</i> R-63			
3 mg	659 (35.96)	10.43 (–)	1013 (7.91)
5 mg	419 (59.28)	984 (5.48)	989 (10.09)
7 mg	295 (71.33)	985 (5.83)	991 (9.91)
<i>+ Lc. cremoris</i> R-8			
3 mg	567 (44.90)	960 (7.78)	968 (12.00)
5 mg	309 (69.97)	9.38 (9.89)	964 (12.36)
7 mg	286 (72.21)	946 (9.13)	966 (12.18)

¹NDMA = N-nitroso-dimethylamine, ²NPYR = N-nitroso-pyrrolidine, ³NPIP = N-nitroso-piperidine, ⁴Nilai persentase penghambatan mutagenisitas oleh bakteri asam laktat dari dadih.

Tabel 6. Antimutagenik bakteri asam laktat diisolasi dari dadih terhadap mutagenisitas terasi yang dipanaskan (Surono & Hosono 1996).

Perlakuan	Revertant/cawan petri	Peng-hambatan (%)
HD*	228	0
HD + <i>Lb. casei</i> subsp. <i>casei</i> R-68	29	87.28
HD + <i>Lb. casei</i> subsp. <i>casei</i> R-35	24	89.47
HD + <i>Leu. paramesentroides</i> R-27	65	71.49
HD + <i>Leu. paramesentroides</i> R-64	135	40.79
HD + <i>Ec. faecalis</i> subsp. <i>liquefaciens</i> R-11	51	77.63
HD + <i>Ec. faecalis</i> subsp. <i>liquefaciens</i> R-19	43	81.14
HD + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>Lactis</i> R-22	15	93.42
HD + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> R-14	92	59.65

*: Terasi yang dipanaskan.

Tabel 7. Antimutagenik bakteri asam laktat diisolasi dari dadih terhadap mutagenisitas tauco manis yang dipanaskan (Usman & Hosono 2003).

Perlakuan	Revertant/cawan petri	Peng-hambatan (%)
TM*	471	-
TM + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>lactis</i> R-22	595	-
TM + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>casei</i> R-35	583	-
TM + <i>S. faecalis</i> subsp. <i>liquefaciens</i> R-55	533	-
TM + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>casei</i> R-52	516	-
TM + <i>E. faecalis</i> subsp. <i>liquefaciens</i> R-56	202	57.1
TM + <i>Leuc. paramesentroides</i> R-62	178	62.2
TM + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>lactis</i> R-63	168	64.3
TM + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>casei</i> R-68	80	83.1
TM + <i>Leuc. paramesentroides</i> R-51	40	91.7
TM + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> R-48	22	95.3

*: Tauco manis dipanaskan pada suhu 100°C selama 60 menit.

Tabel 8. Antimutagenik bakteri asam laktat diisolasi dari dadih terhadap mutagenisitas tauco asin yang dipanaskan (Usman & Hosono 2003).

Perlakuan	Revertant/cawan petri	Peng-hambatan (%)
TA*	1023	-
TA + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>lactis</i> R-22	846	17.3
TA + <i>S. faecalis</i> subsp. <i>liquefaciens</i> R-55	534	47.8
TA + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>casei</i> R-52	531	48.1
TA + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>casei</i> R-35	180	82.5
TA + <i>E. faecalis</i> subsp. <i>liquefaciens</i> R-56	175	83.0
TA + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>casei</i> R-68	69	93.3
TA + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>lactis</i> R-63	46	95.6
TA + <i>Lc. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> R-48	30	97.1
TA + <i>Leuc. paramesentroides</i> R-62	28	97.3
TA + <i>Leuc. paramesentroides</i> R-51	1	99.9

*: Tauco asin dipanaskan pada suhu 100°C selama 60 menit.

Mutagen dan karsinogen diikat oleh peptidoglikan yang terdapat pada dinding sel BAL (Sreekumar & Hosono 1998). Dengan demikian mutagenesis sel tidak terjadi dalam tubuh. Jadi secara tidak langsung dapat dikatakan bahwa melalui mekanisme ini BAL mencegah terjadinya penyakit kanker. Kemampuan BAL dadih mengikat mutagen dan karsinogen dapat dilihat pada Tabel 9.

Mekanisme antimutagenik atau antitumor sangat tergantung pada genus dan spesies dari BAL. Dari hasil penelitian ditemukan bahwa efek antitumor dari BAL juga disebabkan oleh penghambatan aktivitas enzim β -glucuronidase, azoreductase dan nitroreductase dan penghambatan pertumbuhan bakteri penghasil enzim-enzim

Tabel 9. Antimutagenik bakteri asam laktat diisolasi dari dadih terhadap berbagai jenis mutagen (Hosono *et al*, 1990b).

Strain BAL	Kemampuan mengikat mutagen (%)		
	Trp-P1	Trp-P2	Glu-P1
<i>Ec. faecalis</i> subsp. <i>liquefaciens</i> R-9	93.34	92.60	27.43
<i>Ec. faecalis</i> subsp. <i>liquefaciens</i> R-11	95.22	96.56	22.91
<i>Leu. paramesentroides</i> R-62	99.74	99.65	45.20
<i>Leu. paramesentroides</i> R-5	99.42	99.14	33.85
<i>Lc. lactis</i> subsp. <i>diacetylactis</i> R-63	99.32	97.73	32.74
<i>Lc. lactis</i> subsp. <i>diacetylactis</i> R-22	95.58	99.66	23.58
<i>Lc. cremoris</i> R-2	88.00	87.93	14.35
<i>Lc. cremoris</i> R-48	99.30	99.31	27.33
<i>Lb. casei</i> subsp. <i>casei</i> R-12	84.76	89.25	19.56
<i>Lb. casei</i> subsp. <i>casei</i> R-52	98.67	96.77	31.95

yang mengkonversi senyawa-senyawa prokarsinogen menjadi karsinogen (Goldin *et al*, 1984 dan Mitchelland *et al*, 1976 dalam Nakazawa & Hosono 1992). Senyawa-senyawa polisakarida ekstarseluler yang diproduksi oleh BAL selama pertumbuhannya juga mempunyai efek antimutagenik dan antitumor (Salminen & von Wright 1993).

Berdasarkan hasil temuan di atas dapat disimpulkan bahwa dengan mengkonsumsi dadih atau produk yang mengandung BAL dadih berpotensi untuk mencegah terjadinya kanker terutama kanker usus. Hal ini dimungkinkan karena BAL dadih mempunyai kemampuan untuk menurunkan dan menghambat terjadinya mutagenisitas yang ditimbulkan oleh berbagai jenis mutagen yang terdapat dalam makanan/diet manusia. Mekanisme dari efek antimutagenik berlangsung karena adanya ikatan antara mutagen atau karsinogen dengan peptidoglikan yang terdapat pada dinding sel BAL dadih. Mutagen dan karsinogen yang terikat oleh BAL dadih akan dikeluarkan melalui feses dan air kemih.

DAFTAR PUSTAKA

- Doll, R. & Peto, R. 1981. The causes of cancer: quantitative estimate of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer Inst.* 66:1195-1308.
- Feltons, J.S. *et al*. 1984. Isolation and characterization of new mutagens from fried ground beef. *Carcinogenesis* 5: 95-102.
- Fueller, R. 1989. Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol* 66: 365-378.
- Gibson, G.R. & Roberfroid, M.B. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutri.* 125: 1401-1412
- Goldin, B.R. 1998. Health benefits of probiotics. *British J. Nutr.* 80. Suppl. 2, S231-S233.
- Hosoda, M., Hashimoto, H., Morita, H., Chiba, M. & Hosono, A. 1992. Antimutagenicity of milk cultured with lactic acid bacteria against *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitroso-guanidine. *J. Dairy Sci.* 75: 976-981.
- Hosono, A. *et al*. 1985. A general review of traditional milk products in Indonesia. *Tukar-Menukar* 4: 11-17.
- Hosono, A., Shashikant, K.N. & Otani, H. 1988. Antimutagenic activity of whole casein on the pepper-induced mutagenicity to streptomycin-dependent strain SD 510 of *Salmonella typhimurium* TA 98. *J. Dairy Sci.* 55: 435-442.
- Hosono, A., Wardoyo, R. & Otani, H. 1989. Microbial flora in dadih, a traditional fermented milk in Indonesia. *Lebensm.-Wiss. U. -Technol.* 22: 20-24.
- Hosono, A., Wardoyo, R. & Otani, H. 1990a. Inhibitory effects of lactic acid bacteria from fermented milk on the mutagenicities of volatile nitrosamines. *Agric. Biol. Chem.* 54: 1639-1643.
- Hosono, A., Wardoyo, R. & Otani, H. 1990b. Binding of amino acid pyrolyzates by lactic acid bacteria from dadih. *Lebensm.-Wiss. U. -Technol.* 23: 149-153.
- Hosono, A., Usman & Ohba, R. 1997. Inhibitory activity of Maillard reaction products against Trp-P1 induced mutagenicity to *Salmonella typhimurium* TA 98 streptomycin-dependent strain assayed in the absence of S-9 mix. *Biosci. Biotech. Biochem.* 61: 424-426.
- Lee, I.E., Nguye, V.N., Hayase, F. & Kato, H. 1994. Desmutagenicity of melanoidins against various kinds of mutagens and activated mutagens. *Biosci. Biotech. Biochem.* 58:18-23.
- Nagao, M., Honda, M., Seino, Y., Yahagi, T., Kawachi, T. & Sugimura, T. 1977. Mutagenicities of protein pyrolyzates. *Cancer Lett.* 2: 335-340.
- Nakazawa, Y. & Hosono, A. 1992. Function of fermented milk: Challenges for the health sciences. Elsevier Applied Science.
- Negishi, C., *et al*. 1984. Formation of 2-amino-3,7,8-trimethylimidazo (4,5-f) quinoxaline, a new mutagen, by heating a mixture of creatinine, glucose and glycine. *Mutat. Res.* 140: 55-59.
- Salminen, S. & von Wright, A. 1993. Lactic acid bacteria. New York: Marcel Dekker.
- Sreekumar, O. & Hosono, A. 1998. The heterocyclic amine binding receptors of *Lactobacillus gasseri* cells. *Mutat. Res.* 421: 65-72.
- Surono, I.S. & Hosono, A. 1995. Indigenous fermented foods in Indonesia. *Japanese J. Dairy and Food Sci.* 44: A91-A98.
- Surono, I.S. & Hosono, A. 1996. Antimutagenicity of milk cultured with lactic acid bacteria from dadih against mutagenic terasi. *Milchwissenschaft* 51:493-497.
- Surono, I.S. & Nurani, D. 2001. Exploration of indigenous dadih lactic bacteria for probiotic and starter cultures. Domestic Research Collaboration Grant-URGE-IBRD World Bank Project 2000-2001. Research Report. January 2001.
- Usman & Hosono, A. 1998. Desmutagenicity of milk cultured with *Lactobacillus acidophilus* against mutagenic heated tauco. *Food Chem. Toxicol.* 36:805-810.
- Usman, P. & Hosono, A. 2003. Bile and acid tolerance of lactic acid bacteria isolated from dadih and their antimutagenicity against mutagenic heated tauco. *Asian-Australian J. Anim. Sci.* (in communication).
- van Boekel, *et al*. 1993. Antimutagenic effects of casein and its digestion products. *Food-Chem. Toxicol.* 31: 731-737.
- Yen, G.C., Tsai, L.C. & Lii, J.D. 1992. Antimutagenic effect of Maillard browning products obtained from amino acids and sugars. *Food-Chem. Toxicol.* 30: 127-132.
- Young, J. 1998. European market developments in prebiotic- and probiotic-containing foodstuffs. *British J. Nutr.* 80. Suppl. 2, S231-S233.